Aus dem Pharmakologischen Institut der Martin Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. med. O. Geßner

Ueber die Wirkung der Hautreizmittel auf den Blutdruck

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde des Doktors der Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Otto Bismark

Medizinalpraktikant aus Oppau a. Rh.

Halle/Saale

1937

Carl Nieft, Buchdruckerei und Verlag, Bleicherode am Harz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Geßner.

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Grund.

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Dezember 1936.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548112_0135

Seit altersher spielen die Hautreizmittel in der Therapie eine nicht unwesentliche Rolle. Neben der örtlichen Wirkung, nämlich der entzündlichen Rötung, Blasenbildung, Wärme- und Schmerzempfindung usw. rufen sie auch Wirkungen auf die tiefer liegenden Organe, sowie auf Atmung und Kreislauf hervor. Sie besitzen also Oberflächen-, Tiefen- und Fernwirkungen.

Die Wirkungen auf den Kreislauf bestehen übereinstimmend zunächst in einer Blutdrucksteigerung, die durch reflektorische Reizung der vasomotorischen Zentren erklärt wird. Die sich hieraus ergebende Vasokonstriktion läßt sich, wie H. H. Meyer und Gottlieb[1] ausführen, bei Schock und Gefäßkollaps durch Wiederherstellung des Gefäßtonus therapeutisch ausnutzen. Die großen Blutspeicher im Gebiet des Splanchnikus werden entleert, die zirkulierende Blutmenge vergrößert und dem Herzen wieder mehr Blut angeboten. Kurzum, die „Verblutung" in das Splanchnikusgebiet kann wieder behoben werden.

Wenn aber das Hautreizmittel durch seine Konzentration oder die Dauer der Einwirkung einen sehr starken Reiz ausübt, so soll eine Senkung des Blutdruckes erfolgen. Die Ansichten über die Veränderungen am Kreislauf gehen auf alte Versuche von Naumann[2] zurück, der nach Senfölapplikation am Frosch eine Beschleunigung des Blutstromes in den Gefäßen des Mesenteriums, der Lunge und der Schwimmhaut oder nach intensiver Hautreizung eine Schwächung der Herzkonzentrationen, eine Erweiterung der Gefäße und eine Verlangsamung der Blutströmung nachweisen konnte. Da diese Wirkungen zustande kamen, auch wenn der Reiz die Haut eines Froschhinterbeines traf, das nur noch durch den Nervus ischiadicus im Zusammenhang mit dem übrigen Körper stand, so folgerte Naumann, daß die Wirkungen durch Erregung vasomotorischer Zentren auf reflektorischen Wege zu stande kommen. Tatsächlich fehlten sie, wenn das Rückenmark des im übrigen auch dekapitierten Tieres zerstört

wurde. Ergänzende Versuche an der Fledermaus und dem Menschen bestätigten im wesentlichen die am Frosch gewonnenen Ergebnisse. Die Ansichten Naumann's beruhen auf Beobachtungen der Gefäßweite, wobei nicht feststeht, ob Arterien, bezw. Arteriolen oder Capillaren betrachtet wurden. Blutdruckversuche waren nicht vorgenommen worden.

Daß die Reizung sensibler Hautnerven oder Nervenstämme eine Blutdrucksteigerung hervorrufen kann, ist auch sonst vielfach festgestellt worden (Lovén[3]), ebenso, daß diese Steigerung reflektorisch bedingt ist. Für die Änderung im gesamten Kreislauf ist es dabei gleichgültig, ob im Gebiet des gereizten Nerven selbst eine Vasokonstriktion oder Dilatation eintritt. Dagegen ist die Senkung des Blutdrucks auf starke sensible Reize, die die Haut treffen, noch keineswegs sichergestellt. Zwar wissen wir, daß wie beim Schock ein gewaltiges Trauma, das aber nicht die Haut allein, sondern große Teile des Organismus erfaßt, zu einer starken Blutdrucksenkung führen kann; jedoch ist es noch keineswegs vollkommen geklärt, wie sie zustande kommt (vgl. Kauffmann[4]). Es kann gar keinem Zweifel unterliegen, daß eine Senfölreizung der Haut, die bestenfalls zu einer stärkeren Hyperämie, Schmerzen und örtlichen Zellschädigungen (Heubner[5]) in einem umschriebenen Bezirk führt, mit dem Schock nicht auf eine Stufe gestellt werden kann.

In neuerer Zeit sind zwei Arbeiten von Hajós und Mirgay[6] sowie von Coruzzi[7] erschienen, welche die Art der Blutsdruckänderung nicht von der Stärke des Reizes, sondern von dem Ort der Reizung abhängig fanden. So gibt Coruzzi an, daß nach verschiedenen Hautreizen in der Leistenbeuge und Nabelgegend eine Blutdrucksteigerung, in der Herzgegend aber ein Blutdruckabfall zustande komme, sodaß man annehmen müsse, der Ausfall der reflektorisch bedingten Reaktion stehe zu den Head'schen Zonen und der Tätigkeit der einzelnen Rückenmarkssegmente in Beziehung. Allerdings sind bei diesen Versuchen Hautreizmittel im pharmakologischen Sinne nicht oder doch nur ganz selten in nicht näher beschriebenen Versuchen benutzt worden. Hajós und Mirgay glauben, die von ihnen beobachtete Blutdrucksenkung therapeutisch z. B. bei Hypertonien ausnutzen zu können.

Alle die im Vorhergehenden aufgeführten Versuchsergebnisse geben kein klares Bild von der Beeinflussung des Kreislaufs. Insbesondere erscheint die Blutdrucksenkung nach starken Hautreizen noch keineswegs sichergestellt zu sein. Aus diesem Grunde ist es nicht unberechtigt, die Frage der durch Hautreizmittel bedingten Blutdruckveränderungen noch einmal zu untersuchen. Es mußte geprüft werden, ob sich im Tierversuch eine Blutdrucksteigerung und

vor allem auch eine Blutdrucksenkung nachweisen lasse, ob die Veränderungen bei verschiedenen Hautreizmitteln immer die gleichen seien und wie sie sich erklären lassen.

Die Versuche wurden am leicht urethanisierten Kaninchen angestellt, (0.75 g/kg per os). Die Blutdruckmessung geschah in der Carotis mit Hilfe eines geeichten Gummimanometers, das auch gestattete, die Amplitude des Pulses festzustellen und in mm Hg zu messen. Zur Verwendung gelangten: Ol. sinapis, Canthariden in Form von Emplastrum oder Collodium cantharid., Ol. terebinthinae, Chloroform und Äthylalkohol. Die Substanzen wurden auf eine etwa 4—40 qcm große Hautstelle des Bauches oder des Oberschenkels aufgetragen, nachdem die Haare durch eine Strontiumsulfid enthaltende Salbe am Tage vorher entfernt worden waren. Um Verdunstung der flüchtigen Substanzen zu vermeiden, wurden die Reizstellen mit Billroth-Battist oder Pergamentpapier und Watte abgedeckt.

Die Versuchsergebnisse waren insofern eindeutig, als zunächst eine Blutdrucksteigerung mit großer Regelmäßigkeit eintrat. Während sie aber nach Senfölanwendung auch bei einmaliger Auftragung schon nach wenigen Minuten begann, kam sie nach Canthariden erst nach langer Latenzzeit und nach Chloroform, Alkohol und Terpentinöl erst nach mehrmaliger Bepinselung der Haut zustande; ihr Ausmaß war von Fall zu Fall verschieden, mehr als 20% über den Ausgangswert war kaum zu erreichen. Im Anschluß an die Blutdrucksteigerung nach Senföl kam es bei längerer Reizdauer und oftmaliger Bepinselung der Haut in größerer Ausdehnung fast immer zu einem Abfall, der manchmal recht erheblich war.

Wir glaubten, auf diese Weise die Wirkung vor uns zu haben, die einem starken Hautreiz entspricht, obwohl uns auffiel, daß z. B. durch 6—7 malige Auftragung von Terpentinöl auf sehr große Hautteile diese Senkung des Druckes niemals eintrat.

Die Blutdrucksteigerung nach Senfölreizung der Oberschenkelhaut ist auch zu beobachten, wenn die zum Bein führenden Arterien und Venen teilweise abgeklemmt wurden, und dadurch der Kreislauf unterbrochen wird. Man kann infolgedessen hieraus schließen — ebenso wie Naumann am Frosch es tut — daß die Blutdrucksteigerung reflektorisch bedingt sei. Erhärtet wurde diese Annahme auch dadurch, daß bei ausgiebiger Senfölauftragung nach Lösung der Klemmen der Blutdruck fast augenblicklich zu sinken begann und nicht wieder anstieg. Wir werden darauf noch zurückkommen müssen.

Ob die Blutdrucksteigerung auf eine Gefäßverengerung oder eine Vergrößerung des Minutenvolumens des Herzens zurückzuführen ist, muß noch erörtert werden. Experimentell könnte man die Frage

auf verschiedene Weise, z. B. durch onkometrische Messung der Organe einschließlich des Herzens nachweisen. Aber da die Wirkungen bei manchen Hautreizmitteln sehr langsam oder erst nach mehrmaliger Anwendung eintreten, und außerdem perkutane Applikation sehr große Hautbezirke in Beschlag nimmt, so wird die onkometrische Messung außerordentlich erschwert. Es genügt aber für die vorliegenden Zwecke, Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, ob das Minutenvolumen des Herzens vermehrt oder vermindert wird, und dieses Ziel läßt sich durch Berechnung des Amplitudenfrequenzproduktes*) erreichen. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Amplitudengröße (a) oder der Pulsdruck, d. h. der Unterschied zwischen systolischem und diastolischem Druck mal der Frequenz (f) in einer gewissen und zwar gleichgerichteten Abhängigkeit zum Minutenvolumen steht. Manche Forscher haben deshalb aus den Veränderungen der Werte $a \cdot f$ auf Veränderungen des Herzminutenvolumens geschlossen. Andere haben noch die Amplitudengröße in Beziehung zum mittleren Blutdruck gebracht, indem sie die Formel $a.f/p$ ihren Berechnungen zugrunde legten. Durch Einführung des Begriffes der reduzierten Amplitude kommen Liljestrand und Zander[8] zur Formel $a \cdot f \cdot 100/p$. Es braucht hier nicht auf die Frage eingegangen zu werden, welche der Formeln am besten dem experimentell gefundenen Minutenvolumen entspricht. Es genügt hervorzuheben, daß zwar auch bei dem gleichen Individuum die erhaltenen Werte dem wirklichen Minutenvolumen nicht ganz parallel gehen, daß sie aber einen Rückschluß zulassen, nach welcher Seite die Veränderungen liegen, ob also eine relative Zu- oder Abnahme vorliegt.

Aus den berechneten Werten ergibt sich nun, daß bei steigendem Blutdruck durch Senfölreizung das Minutenvolumen niemals eine Zunahme, sondern meistens eine Verringerung erfährt, die unter Umständen ziemlich erheblich sein kann. In selteneren Fällen ist ein Gleichbleiben der Zahlenwerte zu beobachten. Auch bei den anderen Substanzen sind ähnliche Verhältnisse anzutreffen. Beim Alkohol sind allerdings gewisse Unterschiede zu bemerken. Um eine solche Berechnung anschaulich zu machen, sei ein Versuch mit Ol. sinapis mitgeteilt.

---

*) Bezüglich der ganzen Frage des Amplituden-Frequenzproduktes sei auf die Arbeiten von Strasburger (Deut. Arch. f. klin. Med. **59,** 1905 und **91,** 1907), Fuerst u. Soetbeer (ebenda **90,** 190 1907), Kisch u. Rigler (Kl. Wochschr. 1930 S. 1017), Schoenewald, G. (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **76** 620 1931), Ude, H. (ebenda **81** 328 1932), Singer-Schuler, W. (ebenda **88** S. 20 1933) verwiesen.

Versuch.

Kaninchen Nr. 12 Ol. sinapis auf 20 qcm der Bauchhaut

Zeit	Puls-zahl	Blut-druck mm Hg	Mittl. Druck mm Hg	Am-plitud.	Reduz. Am-plitude		Produkt a · f		Produkt $\frac{a \cdot f \cdot 100}{p}$
10^{40}	148	105/75	90	30	33,3	33,2	4400	4485 =100	4960=100%
10^{45}	150	106/75	90	31	34,4		4650		
10^{50}	150	107/75	92	30	32,6		4500		
10^{55}	150	104/75	90	29	32,5		4350		
11^{00}	Ol. sinapis								
11^{05}	172	128/106	117	22	18,8		3700=82,5%		3233=64 %
11^{10}	172	108/82	95	26	27,3		4472=100		4696=94
11^{15}	86	168/122	145	46	31,7		3956=88		2726=54
11^{20}	86	151/107	129	44	34,1		3784=83		2319=46
11^{25}	129	122/100	111	22	19,8		2838=63		2554=50
11^{30}	138	95/75	85	20	23,5		2760=61		3244=64
11^{35}	164	85/65	75	20	26,6		3280=73		4362=88
11^{40}	172	92/72	82	20	24,3		3440=77		4180=84

Man darf also den Schluß ziehen, daß die Blutdrucksteigerung nach Anwendung des Senföls nicht durch eine Erhöhung des Minutenvolumens, sondern durch eine Vasokonstriktion zustandekommt, die, wie wir zeigen konnten, reflektorisch bedingt ist. Weiter kann man folgern, daß die anfängliche Pulsbeschleunigung durch eine Acceleranswirkung hervorgerufen wird, da sonst bekanntlich bei Erhöhung des Blutdrucks der Vagustonus steigen müßte. Wenn trotz der Zunahme der Pulszahl das Minutenvolumen sinkt, so muß man darin den Ausdruck für die Tätigkeit eines Regulationsmechanismus sehen. Erst wenn dieser bei weiterem Steigen des Carotidendruckes nicht genügt, kommt es zu einer durch Zunahme des Vagustonus bedingten Pulsverlangsamung, die das Minutenvolumen noch weiter herunterdrückt.

Zeit	Puls-zahl	Blutdruck mm Hg	Mittl. Druck mm Hg	Am-pli-tude	Reduz. Ampli-tude	Produkt a · f	Produkt $\frac{a \cdot f \cdot 100}{p}$	Substanz
Nach 0	200	109/89	99	20	20,2	4000 = 100%	4040 = 100%	Ol. sinapis
25'	200	120/102	111	18	16,2	3600 = 90	3240 = 80	
60'	164	83/72	79	13	14,2	2132 = 56	2329 = 56	
Nach 0	172	110/86	99	26	24,4	4500 = 100%	4197 = 100%	Canthariden
2½ Std.	200	130/110	120	20	16,6	4000 = 89	3320 = 77	
Nach 0	190	107/87	97	20	20,6	3800 = 100%	3914 = 100%	Canthariden
6 Std.	125	120/104	112	16	14,3	1900 = 50	1787 = 46	
Nach 0	158	100/65	82	35	42,6	5530 = 100%	6730 = 100%	Ol. Terebinth.
2 × gepinselt	180	97/72	87	25	29,7	4500 = 81	5346 = 80	
	180	117/83	100	34	34,0	6120 = 111*)	6120 = 91	
5 × gepinselt	190	128/100	114	28	24,5	5300 = 87	4655 = 78	
Nach 0	180	124/90	107	34	31,7	6120 = 100%	5706 = 100%	Alkohol
5 × gepinselt	180	145/109	127	36	28,9	6480 = 106*)	5094 = 90	
Nach 0	172	117/87	102	30	29,1	5160 = 100%	5056 = 100%	Chloroform
5 × gepinselt	180	140/117	129	23	17,9	4140 = 80	3222 = 63	

*) Beim Produkt a · f eine geringe Steigerung.

Wie schon vorher auseinandergesetzt wurde, kam nur bei Senföl im Anschluß an eine anfängliche Blutdrucksteigerung ein mehr oder minder großer Abfall zustande, der auch von vornherein eintreten kann, wenn große Hautteile mit dem Senföl bepinselt wurden. Bei keiner anderen Substanz war, auch durch noch so häufige Wiederholung der Anwendung, eine Senkung des Blutdruckes zu erzeugen.

Es wurde nun versucht, die Ursache dieser Senfölwirkung festzustellen. Durch den schon erwähnten Versuch der Senfölreizung der Schenkelhaut bei unterbrochener Zirkulation des Beines war bewiesen worden, daß die Blutdrucksenkung nur zustandekommt, wenn die abgeklemmten Gefäße wieder frei gegeben wurden; sonst war immer nur ein Ansteigen des Blutdruckes zu beobachten.

Daraus ergibt sich, daß von der gereizten Stelle aus eine Substanz in den Kreislauf entlassen wurde, die die Senkung des Blutdruckes hervorruft. Wir dachten zunächst, voreingenommen durch die Angaben des Schrifttums, daß bei der Reizung eine körpereigene Substanz entsteht, Histamin, Acetylcholin, welche die Blutdruckänderung bedingt. Im strömenden Blut konnten wir aber weder Histamin noch Acetylcholin nachweisen, gleichgültig welche Methode wir anwendeten (Blutegelversuch nach Führer, Uterusversuch am Meerschweinchen, Blutdruckversuch am eserinisierten Kaninchen). Es sei von einer ausführlichen Darstellung dieser Versuche abgesehen, da das Ergebnis vollkommen negativ war, und auch nicht einmal eine gewisse Andeutung einer blutdrucksenkenden Wirkung im strömenden Blut beobachtet werden konnte. Es blieb also die eigentlich von vornherein verständlichste Erklärung übrig, daß nämlich wirksame Mengen von Senföl resorbiert worden waren, die zur Blutdrucksenkung Anlaß gegeben hatten. Die Mengen, die toxische Erscheinungen bedingen, sind nach Versuchen von Carlier und Evans[9] am Kaninchen außerordentlich gering. Bereits 0,012 ccm/kg intravenös ist die tödliche Gabe. Da, um einen Blutdruckabfall herbeizuführen, sehr große Hautpartieen mit dem Senföl bestrichen und deshalb Mengen von mehreren ccm verwendet werden mußten, so ist die Resorption der tödlichen Gaben durchaus möglich und wahrscheinlich.

Ob bei den anderen Substanzen eine Resorption durch die Haut an der Wirkung beteiligt ist, ist wohl nicht ohne weiteres anzunehmen. Immerhin ist beim Chloroform auch daran zu denken, da beobachtet werden konnte, daß bei sehr oft wiederholter Applikation nach der anfänglichen Blutdrucksteigerung der Druck wenigstens wieder auf die Ausgangswerte zurückgeht.

Wenn nun bei der Senfölanwendung eine immerhin nicht außer acht zu lassende Resorption eintritt, so wird man die Möglichkeit

einer toxischen Schädigung auch beim therapeutischen Gebrauch nicht von der Hand weisen können. Auf diese Weise würde auch die Vorschrift von O. Heubner verständlich werden, der bei Kindern vor einer zu lang dauernden und wiederholten Anwendung warnt, wenn der hyperämisierende Erfolg nicht bald, im Verlauf von 5 bis 10 Minuten, eintritt.

Zusammenfassung:

1. Die untersuchten Hautreizmittel, Senföl, Canthariden, Terpentinöl, Chloroform und Äthylalkohol bedingen eine reflektorisch zustande kommende Blutdrucksteigerung. Ihre Ursache ist eine Vasokonstriktion offenbar im Splanchnikusgebiet.
2. Die im Schrifttum angegebene Blutdrucksenkung durch intensive Hautreizung ist nur bei Applikation von Senföl zu beobachten (Versuche am Kaninchen).
3. Die Blutdrucksenkung ist aber nicht die Folge einer Hautreizung, sondern beruht auf einer toxischen Schädigung durch Resorption des Senföls durch die Haut, das die Vasomotion zu lähmen im Stande ist.
4. Die resorptive Wirkung des Senföls ist bei der therapeutischen Anwendung zu berücksichtigen. Aus diesem Grund ist die Applikationsdauer der Senföl enthaltenden Zubereitung, besonders bei Kindern zeitlich zu beschränken, vorausgesetzt, daß große Hautpartieen mit dem Senföl in Berührung kommen.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. M. Kochmann † für die Anregung zu vorliegender Arbeit und die Unterstützung bei ihrer Ausführung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Meyer, H.H. und Gottlieb, R.: Die experimentelle Pharmakologie VIII. Aufl. Berlin-Wien, Urban u. Schwarzenberg 1933.
2. Naumann, O.: Vierteljahrsschr. f. d. prakt. Heilkunde. **77.** 1. 1863 u. **93.** 133 1867.
3. Lovén, Ch.: Verhdl. d. kgl. sächs. Gesellsch. der Wiss. Leipzig **18,** 85. 1866.
4. Kauffmann, Fr.: Handb. d. norm. und path. Physiol. Bd. VII S. 1409, Berlin 1927 (Julius Springer).
5. Heubner, W.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **107** 129 1925.
6. Hajós, K. u. Mirgay, A.: Kl. Wch. 1927, S. 2242.
7. Coruzzi, C.: Clin. med. ital. N.s. **61,** 57. 1930.
8. Liljestrand, G. u. Zander, E.: Zs. f. d. ges. exp. Med. **59.** 105 1927.
9. Carlier u. Evans: Journ. of biol. Chem. **2,** 325. 1907 (nach Fortschr. d. Heilstoffchemie **1.** 1035 Berlin u. Leipzig 1930 Walter de Gruyter u. Co.).

Lebenslauf.

Am 25. Dezember 1905 wurde ich in Oppau a. Rh. als Sohn des Landwirtschaftslehrers Konrad Bismark geboren. Nach der Übersiedlung meiner Eltern im Jahre 1911 nach Halle besuchte ich dort 4 Jahre die Mittelschule, dann die Latina der Francke'schen Stiftungen und bestand schließlich das Abiturienten-Examen am Fürstlich-Stolbergschen Gymnasium zu Wernigerode am Harz.

Da meine ursprüngliche Absicht, Landwirt zu werden, sich nicht durchführen ließ, studierte ich zuerst einige Semester Jura, um mich dann dem Studium der Medizin zu widmen. Davon studierte ich das erste Semester in Halle, das zweite in Graz und alle übrigen ebenfalls in Halle. Im Frühjahr 1933 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und im Frühjahr 1936 die ärztliche Prüfung. Mein weiteres Ziel ist, Landarzt zu werden.